DAS EEG DES MENSCHEN UNTER DEM SEDIERENDEN EINFLUSS VON DOXEPIN

Jörg Kania

1972

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Aus dem EEG-Labor
(Leiter: Prof. Dr. J. KUGLER)
der Neurologischen Klinik (Dir.: Prof. Dr. A. SCHRADER)
und der Anaesthesiologischen Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. A. DOENICKE)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Dir.: Prof. Dr. A. HOLLE)

Das EEG des Menschen unter dem sedierenden Einfluß von Doxepin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jörg Kania
aus München

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. KUGLER
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. DOENICKE
Dekan:	Prof. Dr. Dr. W. SPANN
Tag der mündlichen Prüfung:	18.7.1972

Inhaltsverzeichnis

I. PROBLEM

II. METHODE

III. MATERIAL

IV. ERGEBNISSE

1. EEG
2. Okulogramm
3. Mechanogramm
4. Kreislauf
   a) Puls
   b) Blutdruck
5. Atmung
6. Psychotests
7. Subjektive Angaben
8. Objektive Befunde

V. DISKUSSION

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATURVERZEICHNIS

I. PROBLEM

Psychopharmaka haben die Behandlung der Psychosen in den letzten 20 Jahren sehr verbessert. Allerdings stellte sich heraus, daß Psychopharmaka nicht frei von Nebenwirkungen sind, die sie auf Kreislauf, Vegetativum und Hirnstamm haben. Häufige Nebenwirkungen vieler Psychopharmaka sind unter anderm ein sedierender oder hypnotischer Begleiteffekt.

Doxepin*, eine neue psychotrope Substanz, wurde nach tierexperimentellen und klinischen Voruntersuchungen und auf Grund der chemischen Struktur therapeutisch eingesetzt. Chemisch handelt es sich um ein Dibenzoxepin-Derivat (11-(3-Dimethylaminopropyliden) -6,11 - dihydro-dibenz-b,e - oxepin), das man den trizyklischen Antidepressiva vom Typ des bekannten Amitriptylin zuordnen kann. Es unterscheidet sich von diesem durch die Einführung eines Sauerstoffatoms an Stelle eines Kohlenstoffatoms in der zentralen Ringgruppe.

Es war bekannt, daß Doxepin einen sedierenden Begleiteffekt besitzt, dessen Ausmaß aber am Menschen nicht genau bestimmt worden war. Exakte Vigilanzbestimmungen mit elektroencephalographischen Untersuchungsmethoden fehlten. Die Aufgabe dieser Arbeit bestand darin, mit EEG-Untersuchungen am Menschen genaue Vigilanzbestimmungen durchzuführen und zu prüfen,

1. ob Doxepin formelle Besonderheiten der Hirnstromaktivität bewirkt,
2. ob es zu Schlafstadien führt, die sich von denen nach Placebo unterscheiden und
3. ob Unterschiede gegenüber den physiologischen Schlafmustern auftreten.

*Aponal ®

II. METHODE

Die Versuche wurden in der Anordnung eines doppelten Blindversuches durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, das EEG möglichst regelmäßig zur gleichen Tageszeit zwischen 12 und 16 Uhr abzuleiten, um auch tagesrhythmische Schwankungen auszuschließen. Zwischen den Kontrollen bei den einzelnen Versuchspersonen lag durchschnittlich ein Intervall von 1 Woche.

Die Ableitung des EEG erfolgte in einem abgedunkelten, geräuscharmen, aber akustisch nicht abgeschirmten Raum. Auf möglichste Ruhe während des Versuchs wurde von seiten des Untersuchers geachtet. Die in Straßenkleidung auf einem bequemen Untersuchungsbett liegenden Versuchspersonen wurden vor dem Versuch gebeten, sich körperlich und geistig zu entspannen und sich ruhig zu verhalten.

Mit einem Neuroscript-Gerät der Firma Hellige mit 12 Kanälen wurde auf 8 Kanälen das EEG, auf den restlichen 4 polygraphisch Okulogramm, EKG, Mechanogramm und Atmung registriert. Die Stiftelektroden mit Kunststoffhaltern, befestigt mit einer Elektrodenhaube vom Typ Ediswan, wurden symmetrisch rechts und links auf dem Schädel in einer paramedianen Längsreihe angelegt. Ihre Position war frontal, präzentral, zentral, parietal und okzipital. Die Ableitung erfolgte bipolar, die Papiergeschwindigkeit betrug 15 mm/sec.
Okulogramm (OG) : Zwei schalenförmige Klebeelektroden von 5 mm Durchmesser, an den äußeren Lidwinkeln der Versuchsperson festgeklebt, erfaßten rasche (RAB) und langsame (LAB) Augenbewegungen.
Puls: Die Pulsfrequenz wurde durch Auswerten des EKG in der I. Ableitung ermittelt.
Atmung: Die Atemexkursionen wurden mit einem Thermistor-Fühler der Firma Gruber aufgezeichnet. Am Nasenrücken fixiert und vor eine Nasenöffnung ragend, reagierte dieses Gerät auf die unterschiedliche Temperatur der Inspirations- und Exspirationsluft.

Mechanogramm (MV) : Massenbewegungen und Myokloni zeichnete ein Philips-Erschütterungsmesser auf, der am Fußende der Liege aufgestellt war.

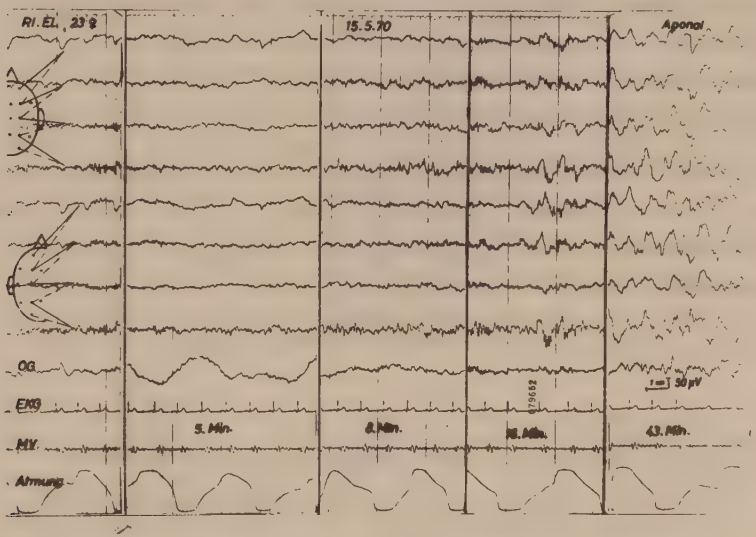


Abb. 1: EEG einer gesunden Versuchsperson nach 25 mg Doxepin i.m. (RI. EL., 23 a). Bei Ableitungsbeginn im EEG spindelige Alpha-Tätigkeit. 5. Minute: Niedrigere, langsamere Grundtätigkeit, Serie von langsamen Bulbusbewegungen im Okulogramm (OG) und langsamere Herzschlagfolge (EKG). Keine Körperbewegungen im Mechanogramm (MV), regelmässige Atmung. 8. Minute: B-Stadium mit Rho(Lambdoid)-Wellen-Serien. 16. Minute: C-Stadium mit K-Komplexen und Sigma-Spindeln. Im EKG neuerliche Pulsverlangsamung. Atmung etwas verlangsamt. 43. Minute: D-Stadium mit hoher, langsamer Tätigkeit.

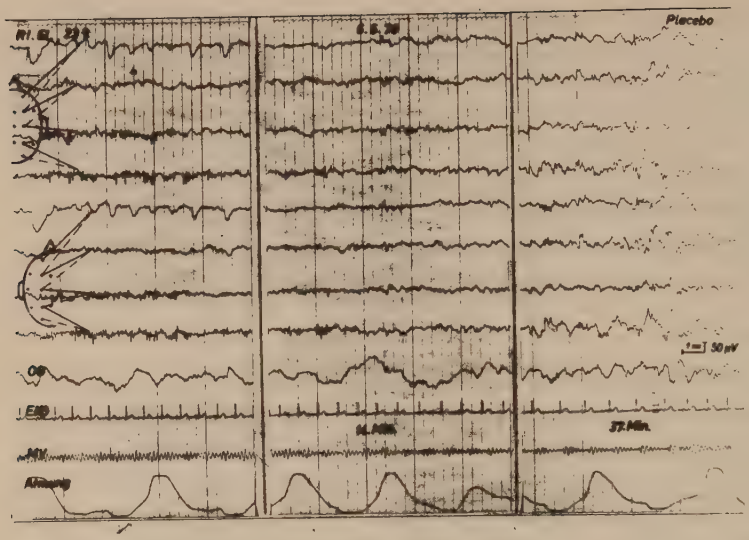


Abb. 2: EEG einer gesunden Versuchsperson nach Placebo-Injektion (RI. EL., 23 a). Zu Beginn der Ableitung spindelige Alpha-Tätigkeit. 14. Minute: Niedrigere, langsamere Grundtätigkeit nach ausklingenden Alphawellen-Spindeln. Einzelne kleine Vertexwelle. Langsame Bulbusbewegungen. 37. Minute: Beginnendes D-Stadium mit höherer, langsamerer Tätigkeit nach Sigma-Spindeln. Pulsfrequenz verlangsamt. Keine Körperbewegungen.

Versuchsablauf

Vor und nach dem Versuch wurden in einem Fragebogen subjektive Angaben der Versuchspersonen über ihr Befinden und objektive neurologische Elementarbefunde festgehalten. Ferner füllten die Versuchspersonen selbst zu Anfang und nach Ende des Versuches Fragebogen über ihre Stimmungslage (zur Verfügung gestellt von Dipl. Psych. Fleckenstein vom Psycholabor Boehringer Mannheim) aus.

Blutdruck und Pulsfrequenz wurden unmittelbar vor und nach der Ableitung gemessen.
Die EEG-Registrierdauer betrug 54 Minuten. Die ersten 4 Minuten blieben der kurzen Orientierung über das Ausgangs-EEG vorbehalten. Danach, zum Zeitpunkt O.Min., wurde die EEG-Aufzeichnung kurz unterbrochen, um die jeweilige Prüfsubstanz (Doxepin oder Placebo) tief intragluteal zu injizieren. In einer Ampulle zu 2 ml waren entweder 25 mg der Wirksubstanz Doxepin, in Form des Doxepinhydrochlorids gelöst oder 2 ml physiologische Kochsalzlösung. Dabei war es weder der Versuchsperson noch dem Untersucher bekannt, ob die Ampulle Wirkstoff oder Placebo enthielt. Die Verteilung der Injektionen war in einem Schlüssel zuvor randomisiert festgelegt worden. Anschließend folgte die kontinuierliche Aufzeichnung des EEG bis zur 50. Minute.

Anhand der EEG-Kurven wurden die Vigilanzschwankungen bestimmt In allen aufeinander folgenden 40 sec. Epochen wurde das Vigilanzstadium entsprechend einer modifizierten Einteilung von LOOMIS(KUGLER 1966, KALES et al. 1968) geschätzt.

SCHLAFSTADIEN

STADIENBEZEICHNUNG					EEG - MUSTER	
GIBBS / DEMENT. / Frz.Aut.	LOOMIS	VERHALTEN		ROTH	FUHRENDES KENNZ.	REAKTION
		Wachheit	A_0		Normvariante	Lidschlußeffekt
very slight sleep	A	Ermüdung	A_1 A_2	1	α diffus α spärlich	Lidschlußeffekt
I		Nullstadium	B_0	2a	flache ϑ	fehlt
	B	Einschlafen	B_1	2b	σ klein	
			B_2	2c	σ hoch	Vertex-Wellen
light s.	C	Leichter Schlaf	C_0		hohe ϑ, 30 % t	
II			C_1	3	hohe ϑ, 50 % t	K-Komplex
			C_2		hohe ϑ, 80 % t	
moderately deep s.	D	Mittlerer Schlaf	D_0		δ, 30 % t	breite K-Kompl
III			D_1	4	δ, 50 % t	
			D_2		δ, 80 % t	δ-Aktivität
very deep s.	E	Tiefer Schlaf	E	5	δ kontinuierlich	fehlt
IV						
early morning s.		Periode d. Augen-bewegungen	PAB		A_1 - B_2	fehlt (B_0) oder Vertex Wellen
V					Augenbewegungen	

1/REM = rapid eye movements

Abb. 3: Vergleichende Übersicht über die Schlafstadien

Dazu wurden analog in 40 sec. Epochen die raschen und langsamen Augenbewegungen sowie die Mikrovibrationen (maior movements) mit Indexzahlen bewertet, wobei die Maßzahlen 1-10 der Prozentzeit 0-100 für die einzelnen Auswertungsepochen von 40 Sekunden entsprechen.
Die minor movements (Myokloni) wurden in Absolutzahlen ausgedrückt.
Die Auswertung der besonderen Graphoelemente erfolgte ebenfalls in 40 sec. Epochen. Dabei wurden Theta-Gruppen, Sigma-Spindeln und Rho-(Lambdoid) Wellen mit Indexwerten wie die Augenbewegungen geschätzt, wenn sie nicht isoliert, sondern in Gruppen, Spindeln oder Serien auftraten. Vertex-Wellen, K-Komplexe und K-Komplexe mit Weckreaktion wurden als Einzelelemente in 40 sec. Epochen gezählt (Absolutwerte).
Puls- und Atemfrequenz wurden für jede Minute ausgezählt.
Die so erhaltenen Werte führten zu Verlaufsdarstellungen der Einzelversuche.

Statistik

Die statistische Auswertung der Meßergebnisse erfolgte nach dem Student-t-Test. Dieses Verfahren erschien bei dem vorliegenden Kollektiv zulässig, da es sich bei Placebo und Wirkstoff (Doxepin) um die gleichen ausgewählten Versuchspersonen handelte. Eine symmetrische Verteilung der Meßwerte wurde angenommen. Berechnet wurden die Mittelwerte $\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N_i}$ und die Standardabweichung $S_D = \pm \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - \bar{x} \sum x_i}{N_i - 1}}$ der Einzelwerte aller Versuchspersonen für Placebo und Wirkstoff zu allen zusammengehörigen Zeitpunkten während des Versuchsablaufs. In gleicher Weise wurde bei der Erstellung des Gesamtmittelwertes verfahren, der aus den Einzelwerten einer Mittelwertskurve errechnet und als mittlerer Vigilanzindex bezeichnet wurde.
Die Signifikanzschranken P des Unterschiedes zwischen Mittel und Placebo wurden aus den Wissenschaftlichen Tabellen, Geigy

S. 32 - 35 nach Berechnung der Prüfkonstanten $t = 2\alpha$ entnommen.
($t = \frac{\Delta}{S_{D\Delta}} \cdot \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}}$; Freiheitsgrade $\nu = N_1 + N_2 - 2$; $S_{D\Delta}$ Standardabweichung der Differenz $\Delta = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$; $N_1; x_1$ = Doxepin; $N_2; x_2$ = Placebo).
Bei Signifikanzschranken ab P = 0,05 wurde der Unterschied als signifikant angesehen.
Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen wurden bestimmt für: Vigilanzniveau, rasche und langsame Augenbewegungen, Mikrovibrationen, besondere Graphoelemente sowie Puls und Atmung.

III. MATERIAL

16 gesunde Versuchspersonen wurden zweimal im Abstand von etwa 1 Woche in einer Doppel-Blind-Studie untersucht. Von den 16 Versuchspersonen waren 3 weiblichen und 13 männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter betrug 25,2 Jahre (Mindestalter 23, Höchstalter 27 Jahre). Unter den 16 Probanden befand sich eine Med.-techn. Assistentin, alle anderen waren Medizinstudenten. Nur 2 männliche Versuchspersonen waren bereits aus früheren Experimenten mit EEG-Ableitungen vertraut.

IV. ERGEBNISSE

1. Elektroenzephalogramm

Die EEG-Kurven der einzelnen Versuchspersonen bei Doxepin- und Placeboapplikation unterschieden sich formal nicht.
Bei Doxepin wurden nahezu immer tiefere und länger anhaltende Schlafstadien erreicht.
Bei Placebo-Medikamentation hingegen kamen einige Versuchspersonen über Schwankungen der Aufmerksamkeitslage nicht hinaus.

Drei Beispiele, die für alle Kurven typisch sind, zeigen sehr große, mäßige und geringe Unterschiede in den Vigilanzschwankungen (Abbildungen 4a u. b, 5a u. b, 6a u. b.) .

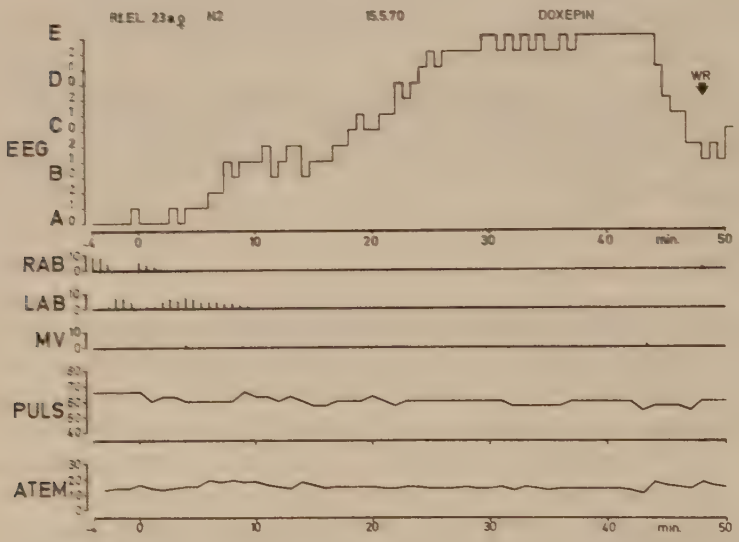


Abb.4a: Ablaufsfolge der Vigilanzstadien bei einer gesunden Versuchsperson (RI. EL., 23 a) nach 25 mg Doxepin i.m. Rasche Augenbewegungen (RAB) im Wachzustand, die bei zunehmender Entspannung abnehmen. Langsame Bulbusbewegungen (LAB) bei Erlöschen der RAB. Pulsfrequenz in den tieferen Schlafstadien mit geringeren Schwankungen. Atemfrequenz nicht wesentlich verändert.

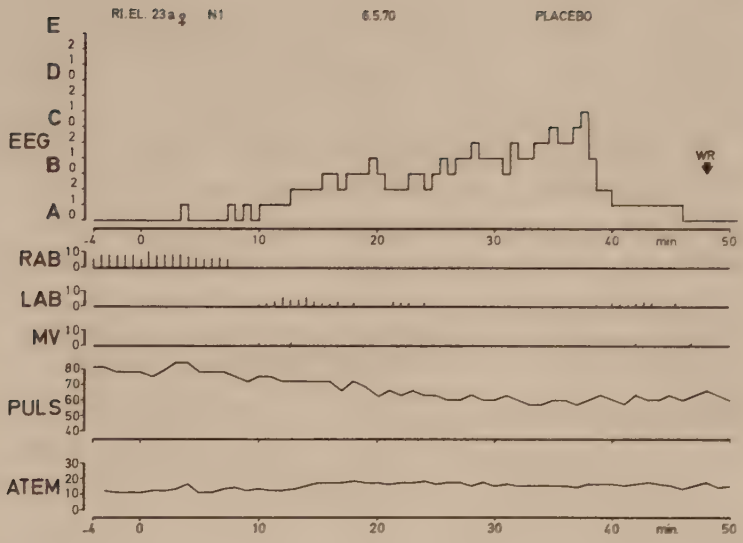


Abb.4b: Ablaufsfolge der Vigilanzstadien bei einer gesunden Versuchsperson (RI. EL., 23 a) nach Placebo-Injektion Kasche Augenbewegungen im Wachzustand, langsam ausklingend. Langsame Augenbewegungen (LAB) nach Ausklingen der RAB. Pulsfrequenz zu Ableitungsbeginn relativ hoch, im weiteren Verlauf abnehmend. Atemfrequenz nicht wesentlich verändert.

Der Vergleich zwischen den beiden Abbildungen zeigt nach Placebo nur geringe Schläfrigkeit, nach Doxepin Übergang in tiefe Schlafstadien. Die Pulsfrequenz bei Beginn der Ableitung nach Placebo, die als erste erfolgte, relativ hoch (vermutlich Ausdruck einer ängstlichen Erwartungsspannung bei der Erstableitung).

Abb.5a(Seite 10 oben): Ablaufsfolge der Vigilanzstadien bei einer gesunden Versuchsperson (FO. GE., 26 a).

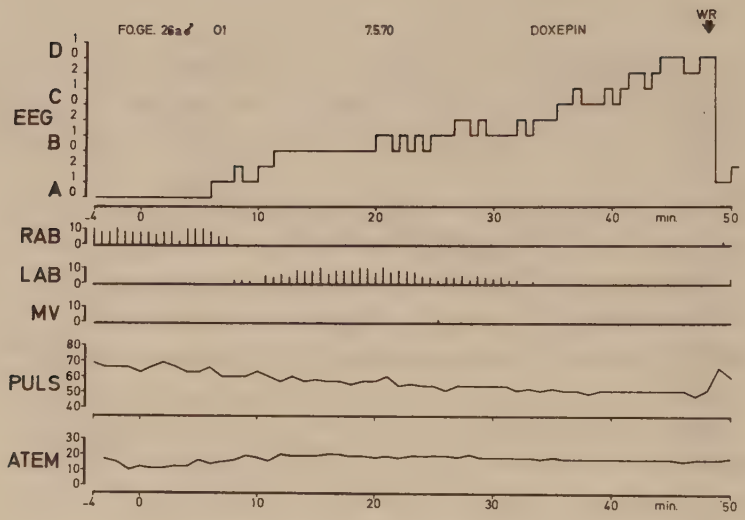


Abb.5a

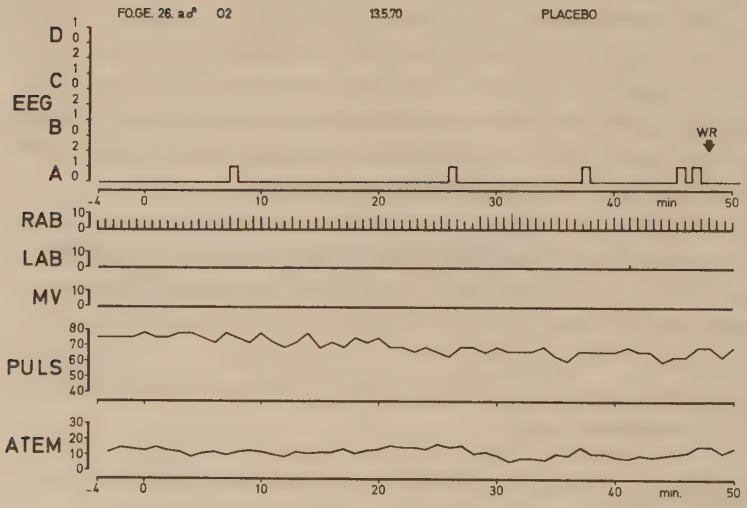


Abb.5b: Ablaufsfolge der Vigilanzstadien bei einer gesunden Versuchsperson (FO. GE., 26 a) nach Placebo-Injektion

Der Vergleich der beiden Abbildungen zeigt das Ausklingen von RAB bei Übergang in Schläfrigkeit und den Eintritt von LAB nach Doxepin, dagegen nach Placebo den Fortbestand der raschen Augenbewegungen des Wachzustandes ohne LAB. Stärkere Abnahme der Pulsfrequenz mit geringeren Schwankungen nach Doxepin.

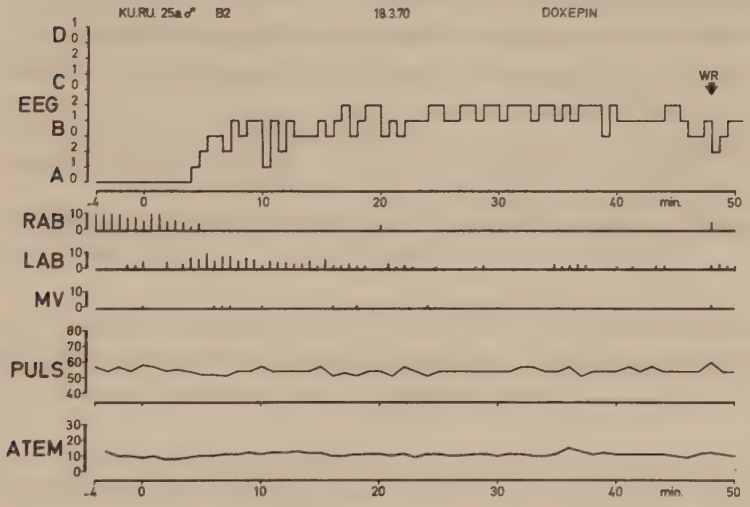


Abb.6a: Ablaufsfolge der Vigilanzstadien nach 25 mg Doxepin i.m. bei einer gesunden Versuchsperson (KU. RU., 25 a).

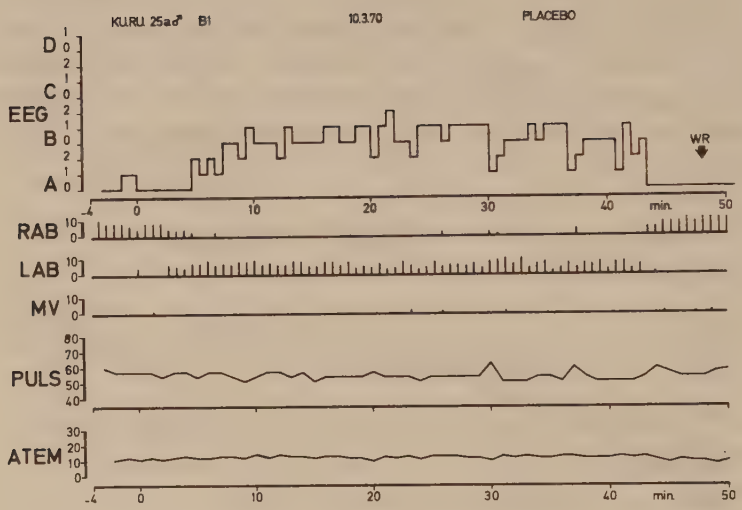


Abb.6b: Ablaufsfolge der Vigilanzstadien nach Placebo-Injektion bei einer gesunden Versuchsperson (KU. RU.,25 a)

Der Vergleich der beiden Abbildungen zeigt nur geringe Unterschiede der Vigilanz. Die LAB nehmen 20 Minuten nach Doxepin-Injektion ab, bleiben dagegen nach Placebo bestehen. Bei Ende der Ableitung nach Placebo vorzeitiges Ausklingen der spontanen Vigilanzminderung mit Rückkehr zum Ausgangsverhalten und RAB, dagegen nach Doxepin anhaltende Schläfrigkeit.

Die gemittelten graphischen Verlaufsdarstellungen zeigen einen signifikanten Unterschied der Schlaftiefe.

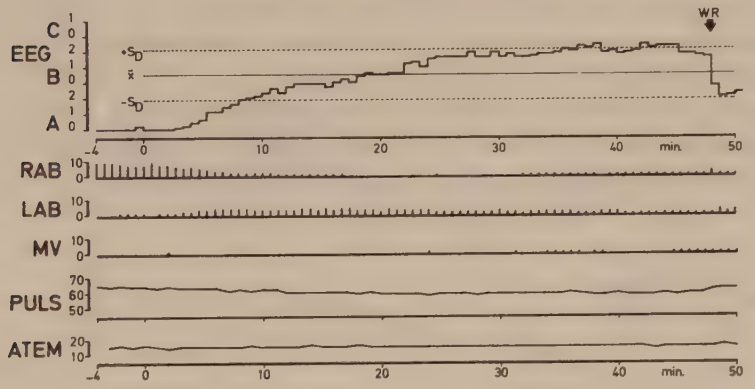


Abb. 7: Mittelwertskurve des Ablaufs der Vigilanzschwankungen von 16 gesunden Versuchspersonen nach 25 mg Doxepin i.m.

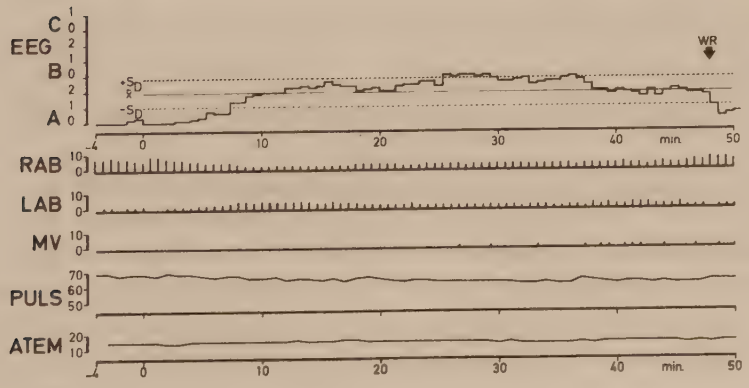


Abb. 8: Mittelwertskurve des Ablaufs der spontanen Vigilanz-schwankungen von 16 gesunden Versuchspersonen nach Placebo-Injektion.

Ab der 18. Min. tritt beim Erreichen des B_0-Stadiums unter Doxepin bis zum Ende der Ableitung in der 50. Min. ein signifikanter Unterschied auf ($P < 0,05$).
Ein Vergleich der Vigilanzniveaus von Doxepin und Placebo in der folgenden Abbildung läßt erkennen, daß gegen Ende der Ableitung beide Mittelwertskurven immer mehr auseinanderweichen; bei Placebo sinkt die Mittelwertskurve bis zum Stadium A_2 ab, während sie sich bei Doxepin im Bereich des B_2-Stadiums bewegt.

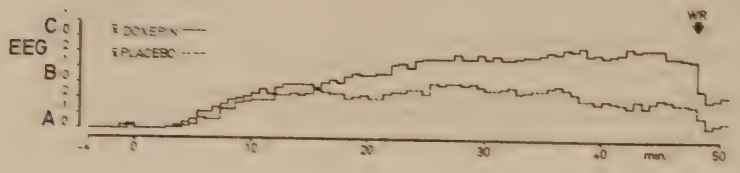


Abb. 9: Vergleich des Ablaufs der mittleren Vigilanzstadien nach Doxepin und Placebo.

Die Indexwerte für das mittlere Vigilanzniveau betrugen

bei Doxepin $3,47 \pm 1,63$

bei Placebo $1,87 \pm 0,87$ $(P < 0,0005)$

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Vigilanzstadien (Abb.10a u. b), aus allen Ableitungen während der gesamten Registrierdauer für Doxepin und Placebo errechnet, zeigt deutliche Unterschiede in den Verteilungsprofilen.

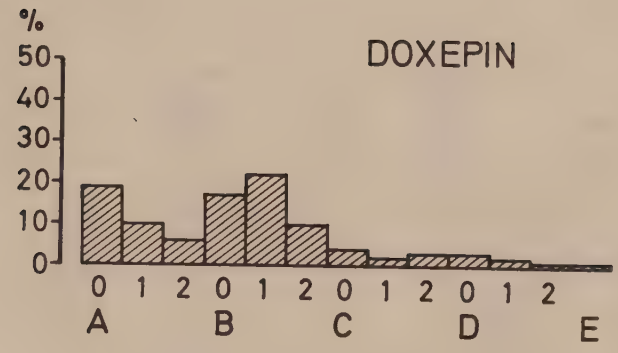


Abb.10a

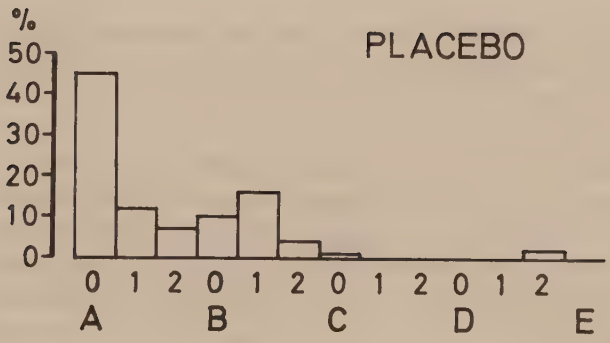


Abb.10b

Abb.10 a u. b :Anteile der einzelnen Vigilanzstadien in Prozent der gesamten Ableitungsdauer nach Doxepin und Placebo.

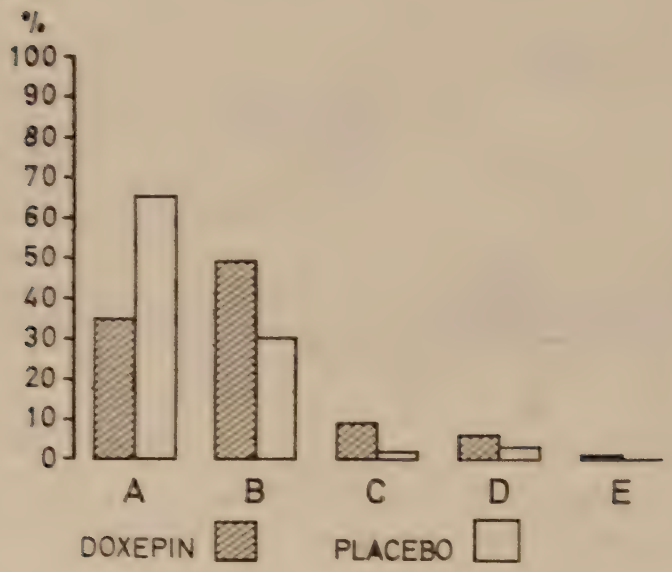


Abb.11: Anteile einzelner Gruppen von Vigilanzstadien in Prozent der gesamten Ableitungsdauer nach Doxepin und Placebo.

Eine Zusammenfassung aus den Verteilungsprofilen (Abb.11) und ihr Vergleich zeigt bei Placebo annähernd doppelt so viel A-Stadien als bei Doxepin, wogegen die Anteile der Schläfrigkeit und des leichten Schlafes (B) nach Doxepin erheblich größer waren (60%) als nach Placebo (30%). Mittlerer und tiefer Schlaf (C,D,E) erreichten bei Doxepin 10%, bei Placebo 5%.

Abb.12 (Seite 17 oben): Prozentuale Anteile der Index-bzw. Absolutwerte einzelner Graphoelemente nach Doxepin und Placebo. Entsprechend den unterschiedlichen Anteilen von B-Stadien treten Vertex-Wellen, K-Komplexe und Sigma-Spindeln nach Doxepin häufiger auf als nach Placebo. Die Anteile von Rho-(Lambdoid) Wellen treten nach Doxepin häufiger auf, als den Unterschieden der B-Stadien gemäß zu erwarten gewesen wäre.

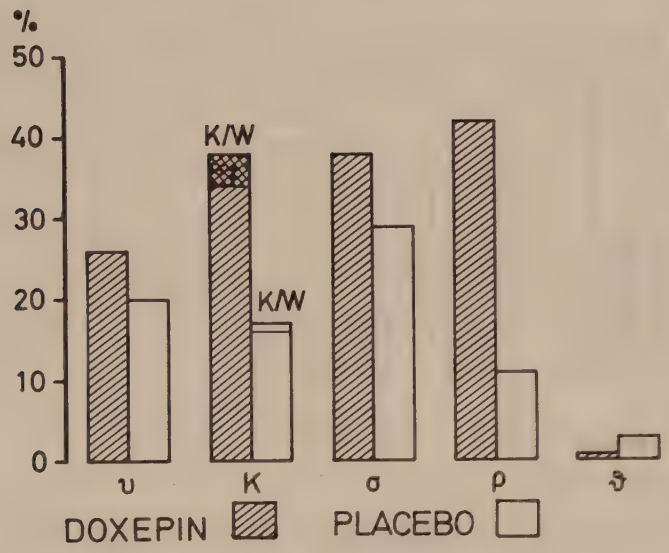


Abb.12

Wenn man die prozentualen Anteile für die Häufigkeit bestimmter Graphoelemente mit den Prozentzeiten der Schlafstadien vergleicht, für die sie typisch sind, so ergeben sich für die Häufigkeit von Vertex-Wellen, K-Komplexen und Sigma-Spindeln, ähnliche Unterschiede wie für die Prozentzeiten von B-und C-Stadien des Schlafes. Nur die Verteilung der Lambdoid oder Rho-Wellen ist nach Doxepin um das vierfache gegenüber dem Erwartungswert vermehrt. Die in den A-Stadien auftretenden Theta-Gruppen zeigen ein der prozentualen Verteilung der A-Stadien entsprechendes Verhältnis.

2. Augenbewegungen

Rasche und langsame Augenbewegungen stehen in enger Beziehung zur Vigilanz. Ihre mittleren Indexwerte sind verschieden (Abb.13).

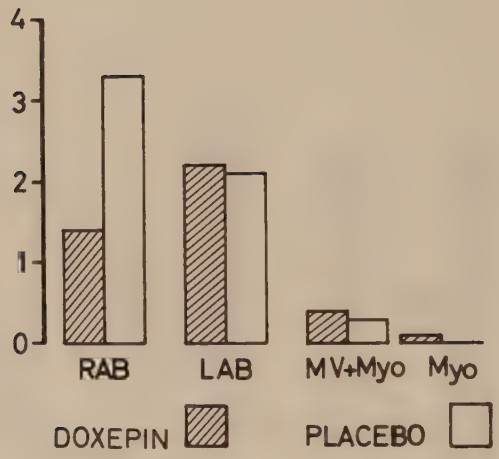


Abb.13: Indexwerte von raschen Augenbewegungen, langsamen Augenbewegungen und Körperbewegungen nach Doxepin und Placebo. Indexwerte für RAB bei Doxepin: 1,39 ± 1,91, bei Placebo: 3,31 ± 1,38 ($P < 0,0005$) Indexwerte für LAB bei Doxepin: 2,17 ± 1,01, bei Placebo: 2,13 ± 0,93 ($P : 0,45$ nicht signifikant)

Die Indexwerte der langsamen Augenbewegungen nach Doxepin und Placebo unterscheiden sich kaum (P n.s.). Ein signifikanter Unterschied ergibt sich jedoch für die raschen Augenbewegungen. Sie sind nach Doxepin viel geringer als nach Placebo. Das spricht ebenfalls für eine Sedierung unter dem Einfluß von Doxepin, da die raschen Augenbewegungen mit Eintritt von Schläfrigkeit abnehmen.
Den Mittelwertskurven für Doxepin (Abb.7) kann man entnehmen, daß die raschen Augenbewegungen ihr Maximum am Anfang der Ableitung haben und bis zur 17. Min., in der das B_0-Stadium erreicht wird, stetig abnehmen, um sodann für 15 Min. fast völlig zu erlöschen.

Von der 32. Min. bis zum Ende der Ableitung treten sie wieder auf, ohne ihre Ausgangswerte wieder zu erlangen.
Die langsamen Augenbewegungen, die mit Abnahme der raschen Augenbewegungen zunehmen, haben bei Doxepin inr Maximum in den Schläfrigkeitsstadien (A_2-B_0-B_1), um dann vermindert bis zur 50.Min. aufzutreten.
Bei Placebo sind die raschen Augenbewegungen viel häufiger als bei Doxepin und bestehen konstant; die langsamen Augenbewegungen zeigen das typische Maximum in den Schläfrigkeitsstadien A_2-B_0.

3. Mechanogramm (Massenbewegungen)

Die mittleren Indexwerte für Körperbewegungen (Massenbewegungen, sog. "maior movements" + Myokloni oder "minor movements") ergeben keinen nennenswerten Unterschied:

Doxepin 0,364 ± 0,267

Placebo 0,269 ± 0,177 n.s.

Eine Berechnung der Myokloni (minor movements) allein ohne Massenbewegungen läßt eine signifikante Abweichung erkennen:

Doxepin 0,111 ± 0,075

Placebo 0,019 ± 0,035 $P < 0,0005$

Myokloni treten im Schlaf auf und kommen nach Doxepin häufiger vor als nach Placebo. Auch dieses Resultat weist darauf hin, daß Doxepin Schlaf induzierte.

4. Kreislauf

a) Puls

Die Pulskurven haben zu Versuchsbeginn den höchsten Wert, um im Verlauf der Ableitung mit Abnahme des Wachheitsgrades und zunehmender Entspannung abzusinken.

In den Mittelwertskurven liegt die Pulsfrequenz bei Doxepin durchschnittlich um 4 - 6 Pulsschläge pro Minute unter der bei Placebo.

Doxepin 60,00 ± 1,75

Placebo 64,13 ± 1,78 $P < 0,0005$

Die Unterschiede der mittleren Indexwerte sind signifikant. Die Pulsverlangsamung unter Doxepin dürfte auf die größere Schlaftiefe und die bekannte Änderung der Herzfrequenz im Schlaf zurückzuführen sein.

b) Blutdruck

RR	vor Versuch		nach Versuch	
	systol.	diastol.	systol.	diastol.
Doxepin	112,81 /	77,81	105 /	75,62
Placebo	114,68 /	76,25	112,18 /	78,43

Der Vergleich der gemittelten systolischen Blutdruckwerte vor dem Versuch und nach der Ableitung unter Doxepin zeigt einen systolischen Blutdruckabfall von 7,81 mm Hg, der signifikant ist ($P < 0,025$).
Der diastolische Blutdruck sinkt nach Doxepin jedoch nur um 2,2 mm Hg (n.s.). Der für die Kreislaufregulation aussagefähigere diastolische Blutdruck wurde durch Doxepin somit nicht signifikant verändert.
Die mittleren Blutdruckwerte ergaben bei Placebo einen geringfügigen systolischen Blutdruckabfall um 2,5 mm Hg (n.s.) und eine diastolische Druckzunahme um 2,2 mm Hg (n.s.).
Die Unterschiede sind nur für den systolischen Druckabfall nach Doxepin signifikant. Dieser kann mit der stärkeren sedierenden Wirkung des Doxepin zusammenhängen.

5. Atmung

Die Mittelwertskurven der Atemfrequenz unterscheiden sich kaum und lassen keine großen Schwankungen im Verlauf erkennen. Die Atemfrequenz beträgt sowohl bei Doxepin als auch bei Placebo durchschnittlich 15 Atemzüge in der Minute während der gesamten Versuchsdauer.
Im arithmetischen Mittel der beiden Gruppen findet man zu keinem Zeitpunkt der Ableitung signifikante Unterschiede der Atemfrequenz. Die mittleren Indexwerte haben jedoch bei Doxepin einen höheren Wert als bei Placebo:

Doxepin	$15{,}08 \pm 0{,}34$	
Placebo	$14{,}82 \pm 0{,}43$	$P < 0{,}0025$

Doxepin scheint keine atemdepressive Wirkung zu entfalten. Allerdings zeigt die Atemfrequenz im Schlaf große Unterschiede. In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben über eine Abnahme, Zunahme oder keine Änderung der Atemfrequenz und Atemtiefe im Schlaf.
Die Atemfrequenz ist in den Schlafstadien D und E höher als im Stadium C; da bei Doxepin insgesamt 7% D und E Stadien, nach Placebo jedoch nur 3% D Stadien festgestellt wurden, kann auch dies eine Ursache für die erhöhte Atemfrequenz bei Doxepinmedikamentation sein.

6. Psychotests

Resultate des Stimmungsfragebogens

Der den Versuchspersonen vor und nach dem Versuch zum Ausfüllen vorgelegte Gestimmtheitsfragebogen wurde von Dipl. Psych. Fleckenstein (Psycholabor Boehringer Mannheim) entwickelt. Das nach 20 Eigenschaftsgegensätzen angeordnete Polaritätsprofil erfaßte die psychisch gerichtete Aktivität einerseits und die psychische Labilität bzw. Irritabilität andererseits. Die statistische Auswertung der Fragebogen durch das Psycholabor Boehringer ergab:

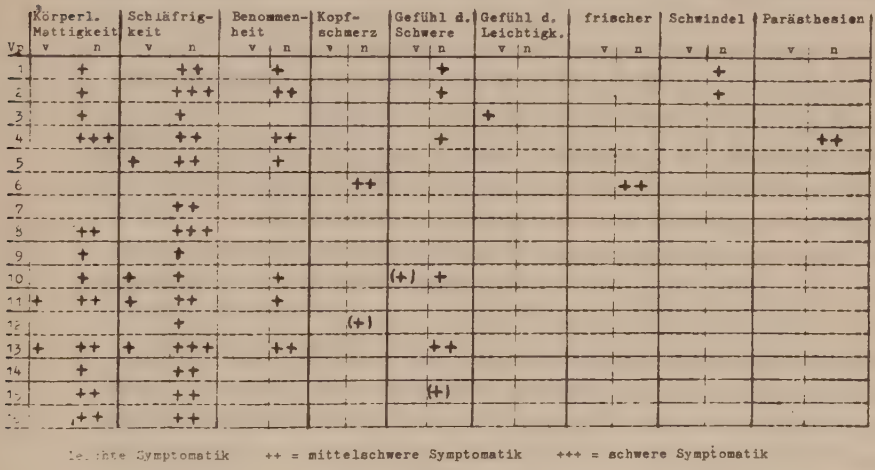
Doxepin führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Abnahme der Aktivitätsbereitschaft, während sich kein Einfluß von Doxepin auf die psychische Labilität zeigte. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den EEG-Befunden und den Angaben der Versuchspersonen über Schläfrigkeit usw.,

7. Subjektive Angaben

Die meisten Versuchspersonen berichteten über Müdigkeit und Schläfrigkeit nach der Doxepinapplikation, die 4 bis 24, bei einer Testperson sogar 48 Stunden angehalten haben sollen. 13 der 16 Versuchspersonen gaben bei den Untersuchungen mit Doxepin an, nach dem Versuchsende den ganzen Nachmittag bis zur Schlafenszeit Müdigkeit und Schlafbedürfnis verspürt zu haben. Nach einer Nachtruhedauer von 8 bis 17 Stunden fühlte sich der größte Teil der Versuchspersonen anderntags bis spätestens zur Mittagszeit frisch und ausgeruht. Eine Versuchsperson wurde erst 8 Stunden nach der Doxepin-Injektion müde, eine Versuchsperson bemerkte keinen Unterschied zwische Doxepin- und Placeboapplikation, eine Versuchsperson fühlte sich nach dem Doxepinversuch frischer als nach Placebo.
Auffällig waren die Aussagen über körperliche Mattigkeit, Schläfrigkeit und Benommenheit. Körperliche Mattigkeit trat nach Doxepin in 12, nach Placebo in 2 Fällen, Schläfrigkeit nach Doxepin in 15, nach Placebo in 2 Fällen und Benommenheit nach Doxepin in 7, nach Placebo in 2 Fällen auf (Abb.14 u. 15).
Ein Gefühl der Schwere verspürten nach Doxepin 5, bei Placebo 2 Versuchspersonen.
Ein leichtes, flüchtiges Schwindelgefühl erwähnten 2 Versuchspersonen, leichte Parästhesien 1 Versuchsperson nach Doxepin.
Nach Placebo gaben 6 der Versuchspersonen an, sich frischer zu fühlen, die anderen 10 gaben keinen Unterschied an.
Über Kopfschmerzen klagten 2 Versuchspersonen nach Doxepin und 2 andere nach Placebo. Da diese nach Versuchsende und Entfernen der occipitalen, intracutanen Nadelelektroden und

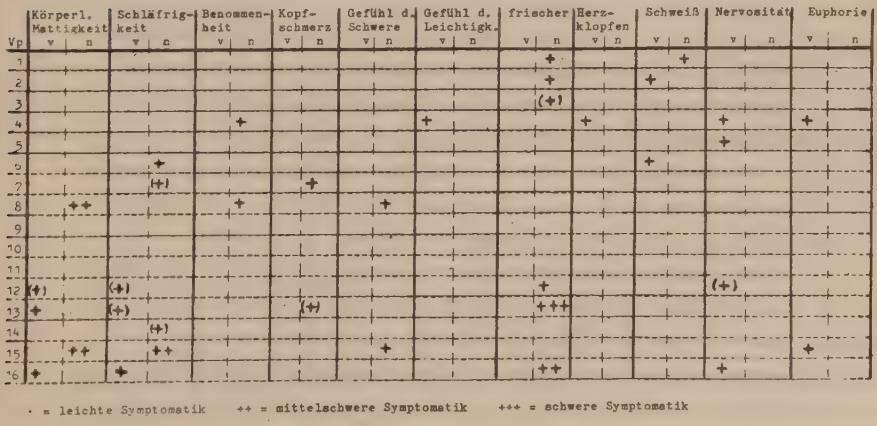
der anderen Elektroden in kurzer Zeit aufhörten, wurden sie als Folge der Untersuchung und nicht der Medikation gedeutet. Die subjektiven Angaben (Abb.14. u. 15) weisen darauf hin, daß Doxepin einen weit über das Ableitungsende hinaus dauernden, sedierenden Effekt besitzt.

Andere Nebenwirkungen, insbesondere anticholinergischer Art, wurden nicht angegeben.



leichte Symptomatik ++ = mittelschwere Symptomatik +++ = schwere Symptomatik

Abb.14: Häufigkeit subjektiver Angaben nach Doxepin.



· = leichte Symptomatik ++ = mittelschwere Symptomatik +++ = schwere Symptomatik

Abb.15: Häufigkeit subjektiver Angaben nach Placebo.

8. Objektive Befunde

Es kamen sehr selten und nur in leichter Ausprägung Koordinationsstörungen vor, die sich bei Doxepin und Placebo ungefähr die Waage hielten.

V. DISKUSSION

1. Die Versuche erfolgten in einer Doppel-Blind-Studie an ein und demselben Kollektiv. Dadurch war ein Wirkungsvergleich zwischen Doxepin und Placebo möglich.
Ein Vergleich der Mittelwertskurven und der mittleren Indexwerte ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der sedierenden Wirkung von Doxepin und Placebo. Unter Doxepin kam es zu synchronisierten, physiologischen Schlafmustern, die keine Abweichung von natürlichen Schlafstadien erkennen ließen. Als weiteres Kennzeichen des natürlichen Schlafes konnte leichte Erweckbarkeit in der 48. Minute.der EEG-Ableitung festgestellt werden. REM-Perioden bestanden weder bei Doxepin noch bei Placebo. Nur bei einer Versuchsperson kamen REM-Perioden von wenigen Minuten Dauer im Schlaf vor. Ob Doxepin REM-Phasen unterdrückt, konnte nicht ermittelt werden, da die Ableitungszeit von 50 Minuten hierfür zu kurz war.
Besondere Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der Graphoelemente (Vertex-Wellen, K-Komplexe, Sigma-Spindeln) konnten nicht gefunden werden. Nur die Lambdoid oder Rho-Wellen übertrafen den erwarteten Wert um das 4-fache. Rho-Wellen kommen in Schläfrigkeitsstadien vor. Schläfrigkeitsstadien waren zwar nach Doxepin fast doppelt so häufig wie nach Placebo, Rho-Wellen aber sechsmal häufiger.
Die Tatsache, daß der Erwartungswert der Rho-Wellen um das 4-fache übertroffen wurde, scheint auf einen besonderen pharmakodynamischen Einfluß des Doxepin zu weisen. Möglicherweise entspricht dieser einer dissoziierten Wirkung mit Hemmung bestimmter kortikaler Bereiche, Förderung der

schlafmachenden Einflüsse im aszendierenden System der Formatio reticularis bei gleichzeitiger Facilitation oder Hemmung bestimmter Afferenzen über der occipitalen Sehrinde.

Rasche Augen-und Körperbewegungen standen im Einklang mit den Unterschieden des Vigilanzniveaus zwischen Doxepin und Placebo. Die Indexbestimmungen für langsame Augenbewegungen zeigten keinen Unterschied gegenüber Placebo.

2. Das ausgeprägte subjektive Müdigkeitsempfinden und die Ergebnisse des Psychotests-Herabsetzung der subjektiv empfundenen Aktivitätsbereitschaft-entsprach dem Verlauf der Schlaftiefenkurven.

3. Ein Einfluß von Doxepin auf den Kreislauf ließ sich nicht feststellen.

4. Doxepin schien keine atemdepressive Wirkung zu entfalten.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Von 16 Versuchspersonen wurden in einem Doppel-Blind-Versuch die unter dem sedierenden Einfluß von Doxepin erhobenen Befunde mit denen nach Placebo verglichen.

2. Neben dem signifikant sedierenden Effekt von Doxepin gegenüber Placebo konnten keine wesentlichen formellen Unterschiede und keine vom natürlichen Schlaf abweichenden Schlafmuster festgestellt werden.

3. Es konnte eine absolute und relative Zunahme von Lambdoid oder Rho-Wellen nach Doxepin festgestellt werden.

4. Es konnte kein Anhaltspunkt für eine Wirkung von Doxepin auf den Blutdruck, die Pulsfrequenz und die Atmung gefunden werden.

5. Die Resultate des Stimmungsfragebogens stimmten mit dem sedierenden Effekt von Doxepin überein; ebenso die subjektiven Angaben, unter denen Müdigkeit, Schläfrigkeit und Benommenheit im Vordergrund standen.

6. Starke Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und anticholinergische Begleiterscheinungen wie Mundtrockenheit usw. kamen bei den Untersuchungen nicht vor.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. AMBROZI, L.und BIRKMAYER, W.: Die polygraphische Registrierung des antidepressiven Effekts. Arzneimittelforsch. 16 (1966) 270 - 272

2. ASERINSKY, E.: Two types of ocular motility occuring in sleep. J. appl. Physiol. 8 (1955) 1 - 10

3. AYD, F.J.: A clinical evaluation of doxepin (sinequan). (A new psychotherapeutic agent) Dis. nerv. syst. 30 (1969) 396 - 401

4. BAUER, G. und NOWAK, H.: Doxepin, ein neues Antidepressivum Wirkungsvergleich mit Amitriptylin Arzneimittelforsch. 19 (1969) 1642 - 1646

5. BAUST, W.: Ermüdung, Schlaf und Traum. Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart 1970

6. BERGENER, M.: Klinische Prüfung antidepressiv wirksamer Substanzen im Doppelblindversuch. Arzneimittelforsch. 18 (1968) 245 - 249

7. BERGENER, M. und BEHRENDS, K.: Zur klinischen Prüfung von Doxepin, einer neuartigen antidepressiv wirksamen Substanz. Arzneimittelforsch. 16 (1966) 1617 - 1620

8. CORNU, F.: Medikamentöser Schlaf mit paradoxem EEG. Schweiz. Arch. Neurol., Neurochir. u. Psychiatrie 96 (1965) 164 - 170

9. DEMENT, W. C. : Eye movements during sleep in Bender, M.B. (ED.) : The oculomot. system, Harper and Row, New York (1964)

10. DEMENT, W.C. and KLEITMAN, N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. EEG-Clin-Neurophysiol. 9 (1957) 673 - 689

11. DOCUMENTA GEIGY Scientific tables. 6th Edition Ed. by Diem, K. Publ. by J.R. Geigy S.A., Basle 1962

12. FEINBERG, J. CARLSON, U. R.: Sleep variables as a function of age in man. Arch. Gen. Psychiat. 18 (1968) 239 - 250

13. FINCKH, R. und KUGLER, J. : Eignung verschiedener Mittel für das Schlaf-Elektroencephalogramm. Arzneimittelforsch. 14 (1964) 969 - 972

14. FOULKES, David.: Die Psychologie des Schlafes. Conditio humana. Ergebnisse aus den Wissenschaften vom Menschen. S. Fischer-Verlag Frankfurt 1969

15. FUCHS, G. : Mathematik für Mediziner und Biologen. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1969

16. KUGLER, J. : Elektroencephalographie in Klinik und Praxis. Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1966

17. KUGLER, J. : "Probleme der elektroencephalographischen Schlafdeskription". In: Der Schlaf. Neurophysiologische Aspekte. Jovanović, U.J. (Hrsg.) J.A.Barth-Verlag, München 1969 31 - 39

18. KUGLER, J., LAUB, M.: Lambda-Wellen im Schlaf. Ref. EEG Klin. Neurophysiol. (im Druck)

19. KUHLO, W. und LEHMANN, D. : Das Einschlafen und seine neurophysiologischen Korrelate. Arch. für Psychiat. und Zeitschrifte für die gesamte Neurologie 205 (1964) 687 - 716

20. KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H. : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1970

21. HAASE, H.-J. : Neuroleptika, Tranquilizer und Antidepressiva in Klinik und Praxis. Janssen GmbH, Düsseldorf (1966)

22. HEINRICH, K. : Über Grundlagen und Indikationen der psychiatrischen Psychopharmako-Therapie Therapiewoche 27 (1969) 1226 - 1235

23. HERNÁNDEZ-PEÓN, R.: Die neuralen Grundlagen des Schlafes Arzneimittelforsch. 15 (1965) 1099 - 1118

24. HOFFMEISTER, F.: Über den physiologischen und den medikamentösen Schlaf. Dtsch.Med.Wschr. 932 (1968) 85 - 92

25. JANKE, W.: Über die Verwendbarkeit von objektiv auswertbaren Fragebogen bei der Prüfung von Arzneimittelwirkungen. Med.exp.5 (1961) 169 - 175

26. JOVANOVIĆ, U.J.: Der Schlaf.
Neurophysiologische Aspekte
hrsg.von Jovanović, U. J.
Johann Ambrosius Barth
München 1969

27. KENÉZ, J.: Medikamentöse Therapie und das Placeboproblem.
Materia Therapeutica 14 (1968)
47 - 55

28. KIELHOLZ, P. : Depressionsdiagnostik.
Therapeutische Umschau 25 (1968)
11 - 16

29. KIELHOLZ, P. und PÖLDINGER, W.: Die Behandlung endogener Depressionen mit Psychopharmaka.
Dtsch.Med.Wschr. 93 (1968)
701 - 704

30. LOOMIS, A.L., HARVEY, E.N. and HOBART, G.A. : Cerebral states during sleep as studied by Human brain potentials
J.experim.Psychol. 21 (1937)
127 - 144

31. LOWINGER, P., DOBIE, S. : What makes the placebo work?
A study of placebo response rate
Arch.Gen.Psychiat. 20 (1969)
84 -88

32. PIERI, L. und HÜRLIMANN, A. : Zur Pharmakologie des Schlafes.
Arzneimittelforsch. 15 (1965)
1126 - 1134

33. PITTS, M.E. : The clinical evaluation of doxepin-a new psychotherapeutic agent.
Psychosomatics 10 (1969)
164 - 171

34. PÖLDINGER, W. : Antidepressiv wirkende tricyclische Dimethyl-aminoalkyl-Verbindungen und ihre Monomethyl-Derivate.
Vergleich von Chemie, Pharmakologie und Klinik.
Schweiz.Arch.Neurol., Neurochir. u. Psychiatrie 94 (1964)
440 - 446

35. PÖLDINGER, W. : Vergleichende klinische Erfahrungen mit neuen trizyklischen Psychopharmaka. Therapeutische Umschau 23 (1966) 373

36. PÖLDINGER, W., ANGST, J., CORNU, F., DICK, P. und HEIMANN, H.: Therapeutische Erfahrungen an fünf Kliniken mit einem Dibenzoxepin-Derivat bei depressiven Zustandsbildern. Arzneimittelforsch. 16 (1966) 650 - 653

37. PÖLDINGER, W. und HOLE, G. : Diagnostik und Therapie der Depressionen. Monatskurse für die ärztliche Fortbildung 10 (1968) 537 - 543

38. RECHTSCHAFFEN and KALES, A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. National Institutes of Health Publication No. 204 (1968)

39. RIBBENTROP, A. und SCHAUMANN, W.: Pharmakologische Untersuchungen mit Doxepin, einem Antidepressivum mit zentral-anticholinerger und sedierender Wirkung Arzneimittelforsch. 15 (1965) 863 - 868

40. RODE,CH. P. : Gedanken zum Umgang mit Psychopharmaka. Ärztliche Praxis 10 (1970) 563 u. 583 - 588

41. ROSS, SH., LYERLY, S.B., KLERMAN, G.L. : Drugs and placebos: Evaluation in a research word setting. J. Nerv.Ment.Dis. 146 (1968) 328 - 333

42. SCHREIBER, F.K. : Doxepin bei funktionellen Herzbeschwerden und anderen Organerkrankungen. Medizinische Klinik 44 (1970) 1920 - 1923

43. SCOTT, D.F. et al. Lambda responses in the human electroencephalogram. Neurology 17 (1967) 770 - 778

44. SCOTT, D.F. and BICKFORD, R.G. : Stimulus indicators of summated human lambda-responses. Arch.Neurol. 21 (1969) 277 - 284

45. SHAPIRO, A.K., WILENSKY, H., STRUENING, E.L. : Study of the placebo effect with a placebo test. Compr.Psychiat. 9 (1968) 118 - 137

46. SNYDER, F., HOBSEN, J.A., MORRISON, D.R., GOLDFRANK, F. : Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. J.applPhysiol. 19 (1964) 417

47. STORM VAN LEEUWEN, W., KAMP, A., KOK, M.L., and TIELEN, A.M. : Relations between behaviour in dogs and electrical activities in various parts of the brain. Progr.in Brain Research 22 (1967) 181 - 194

48. WOHLFARTH - RIBBENTROP, A. und SCHAUMANN, W. : Tierexperimenteller Vergleich der tranquilisierenden Wirkung von Doxepin mit bekannten Psychopharmaka. Arzneimittelforsch. 19 (1969) 2012 - 2013

Herrn Professor Dr. J. Kugler danke ich sehr herzlich und ergeben für die Überlassung des Themas und für seine Ratschläge bei der Arbeit.

Ebenso danke ich Fräulein M. Laub für ihre freundliche Hilfe bei den technischen Untersuchungen.

L E B E N S L A U F

Am 5. Januar 1942 wurde ich als Sohn des Facharztes für Chirurgie Dr. Oswald Kania und dessen Frau Magdalena, geb. Borovicka, in Prag geboren.

In Ludwigsburg trat ich 1948 in die Volksschule ein. Von 1952 bis 1961 besuchte ich das Realgymnasium in Schondorf am Ammersee, das ich im Juni 1961 mit der Reifeprüfung abschloß. Im Wintersemester 1961/62 wurde ich an der Friedrich Alexander-Universität in Erlangen für das Fach Humanmedizin immatrikuliert, zum Wintersemester 1962/63 wechselte ich an die Ludwig Maximilians-Universität in München über. Hier legte ich im Sommersemester 1968 die ärztliche Vorprüfung und nach dem Sommersemester 1971 das medizinische Staatsexamen ab. Seit März 1972 arbeite ich als Medizinalassistent im Städtischen Krankenhaus München Schwabing. Ich bin verheiratet und habe ein Kind.